

BEST AVAILABLE COPY

S2 2 PN=HU 204993

DIALOG(R) File 345: Inpadoc/Fam.& Legal Stat
(c) 2004 EPO. All rts. reserv.

17694995

Basic Patent (No,Kind,Date): NO 9001691 A0 19900417 <No. of Patents: 030>
FREMGANGSMAATE TIL FREMSTILLING AV FRYSETOERKET PREPARAT INNEHOLDENDE ET
MEDIKAMENT. (Norwegian)

Patent Assignee: SANKYO CO (JP)

Author (Inventor): SHIOKARI TAKASHI; HASHI KUNIO; KUSAI AKIRA

IPC: *A61K;

Language of Document: Norwegian

Patent Family:

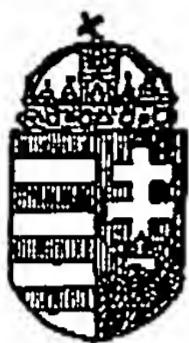
Patent No	Kind	Date	Applc No	Kind	Date
AT 210427	E	20011215	EP 90304230	A	19900418
AU 9053289	A1	19901025	AU 9053289	A	19900417
AU 624494	B2	19920611	AU 9053289	A	19900417
CA 2014714	AA	19901018	CA 2014714	A	19900417
CA 2014714	C	20000718	CA 2014714	A	19900417
DE 69033874	C0	20020124	DE 69033874	A	19900418
DE 69033874	T2	20020829	DE 69033874	A	19900418
DK 394050	T3	20020211	DK 9090304230	A	19900418
EP 394050	A2	19901024	EP 90304230	A	19900418
EP 394050	A3	19920610	EP 90304230	A	19900418
EP 394050	B1	20011212	EP 90304230	A	19900418
ES 2165839	T3	20020401	ES 90304230	EP	19900418
FI 9001947	A0	19900418	FI 901947	A	19900418
FI 104360	B1	20000114	FI 901947	A	19900418
HK 1010685	A1	20020705	HK 98111517	A	19981023
HU 9002472	A0	19900828	HU 902472	A	19900418
HU T54885	A2	19910429	HU 902472	A	19900418
HU 204993	B	19920330	HU 902472	A	19900418
JP 3047115	A2	19910228	JP 90100132	A	19900416
JP 95116022	B4	19951213	JP 90100132	A	19900416
KR 9507908	B1	19950721	KR 905437	A	19900418
NO 9001691	A	19901019	NO 901691	A	19900417
NO 9001691	A0	19900417	NO 901691	A	19900417 (BASIC)
NO 180801	B	19970324	NO 901691	A	19900417
NO 180801	C	19970702	NO 901691	A	19900417
NZ 233344	A	19910528	NZ 233344	A	19900418
PH 27522	A	19930818	PH 40390	A	19900418
US 5044091	A	19910903	US 509967	A	19900416
US 5044091	B1	19971230	US 509967	A	19900416
ZA 9002909	A	19911224	ZA 902909	A	19900418

Priority Data (No,Kind,Date):

JP 8998561 A 19890418
JP 89U98561 U 19890418
JP 8998561 A1 19890418
JP 90100132 A 19900416
US 509967 A 19900416

POU 00217

(19) Országkód:

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 993 B(51) Int. CL⁵A 61 K 9/14
F 26 B 5/06

(21) A bejelentés száma: 2472/90
 (22) A bejelentés napja: 1990. 04. 18.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 098 561/89 1989. 04. 18. JP

(40) A közzététel napja: 1991. 04. 29.
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
 Közlönyben: 1992. 03. 30. SZKV 92/03

(72) Feltalálók:

Ueda, Seigo, Tokió (JP)
 Shiokari, Takashi, Tokió (JP)
 Hashi, Kunio, Tokió (JP)
 Kusai, Akira, Tokió (JP)

(73) Szabadalmaz:

Sankyo Co. Ltd., Tokió (JP)

(54) Eljárás fagyaszta-szárított gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás fagyaszta-szárított készítmények előállításra.

A találmány értelmében úgy járnak el, hogy egy első vizes folyadékot -10 °C és -50 °C közötti hőmérsékleten megfagyasztnak, a megfagyott első folyadékhoz annak megolvasztása nélkül egy második vizes folyadékot adnak és az utóbbiit -10 °C és -50 °C között megfagyaszják, a megfagyott első és második folyadékhoz azok megolvasztása nélkül adott esetben egy harmadik vizes folyadékot adnak és az utóbbiit

megfagyaszják, majd a megfagyott első, második és harmadik folyadékokat adott esetben együtter fagyaszta-szárításnak vetik alá, mivellett az első, második és harmadik folyadékok közül legalább az egyik gyógyhatású anyagot vagy készítményt tartalmaz oldva vagy szuszpendálva. A többi folyadék vagy folyadékok összetételeket illetően állhannak magából a tiszta oldószerből (általában vízből) vagy egy vagy több további anyagot tartalmazhatnak.

B
HU 204 993 B

A találomány tárgya eljárás fagyaszta-szárított gyógyszerkészítmények előállítására. Közelebbről a találomány olyan új eljárásra vonatkozik, amellyel egy vagy több hatóanyagot tartalmazó, fagyaszta-szárított (vagy „lyofilizált”) készítmény állítható elő. A találomány szerinti eljárás lehetsévé teszi a fagyaszta-szárítási módszer alkalmazását még olyan esetekben is, amelyeknél napjainkig a fagyaszta-szárítás nem volt alkalmazható, így például olyan gyógyhatású anyagok esetében, amelyeket fagyaszta-szárítani rendkívül nehéz volt egyetlen oldat formájában, vagy amelyek stabilitása csökkent abban az esetben, ha egyetlen oldatban kettő vagy több komponens került összekeverésre.

Szárított gyógyszerkészítmények előállítása fagyaszta-szárítás útján nagymértékben elterjedt számos gyógyszerkészítmény esetében, és kiterjedt kutatómunka folyt annak érdekében, hogy az ezzel a módszerrel együttjáró különböző problémákat megoldják. A gyógyszergyártásban alkalmazható fagyaszta-szárítási módszerkről általános áttekintést ad Williams, N. A. és Polli, G. P., „The Lyophilization of Pharmaceuticals: A Literature Review” című cikke, amely megjelent a J. Parenteral Science and Technology, 38, 48-55 (1976) szakirodalmi helyen. Gyógyhatású anyagok fagyaszta-szárításra alkalmas módszereket vagy eljárásokat ismertetnek továbbá a 68 412/1986 számú japán közrebocsátási iratban, a 211 257 számú európai közrebocsátási iratban, valamint a J. Parenteral Science and Technology, 42, 47-52 (1988) szakirodalmi helyen.

Ami a lényegét illeti, a fagyaszta-szárítás legalább az alábbi képcékből áll:

1. A fagyaszta-szárítandó anyag – csaknem minden vizes – oldatának vagy szuszpenziójának fagyaszta; és

2. Az így megfagyott anyag hőmérsékleténél ennek ellenére olyan mértékben, hogy a megfagyott oldószer (csaknem minden jég) szublimáljon megolvadás nélkül.

A fagyaszta-szárított készítmények gyakran kevés vagy több hatóanyag keverékei és más egyéb komponensek, így például hordozóanyagokat, stabilizálószereket vagy a tonicitás beállítására alkalmas szereket tartalmaznak a hatóanyagokon túlmenően. A fagyaszta-szárítás során azonban a rendszer eutektikus hőmérséklete az adalékanyagok jellegétől függően megváltozik, közelebbről egy szervetlen anyag adagolása gyakran lényegesen csökkenti az eutektikus pontot. Ilyen vonatkozásban utalunk az Arimoto és munkatársai által a „Journal of The Research Society of Freezing and Drying”, 22, 48-55 (1976) szakirodalmi helyen ismertetettük. Ugyanezen a szerzők ugyanezen a szakirodalmi helyen utalnak arra, hogy ha egy hatóanyag vizes oldatának alacsony az eutektikus pontja, ez a pont tovább csökkenhet egyes esetekben adalékanyagok adagolásakor.

Átlában egy fagyaszta-szárított készítményt úgy lehet előállítani, hogy egy magfagyott készítményt az eutektikus pontjánál nem magasabb termelési hőmérsékleten fagyaszta-szárítanak, amikor jó megjelenésű fagyaszta-szárított terméket kapnak (lásd Williams, N. A. és munkatársai korábban említett cikkét).

Azban a fagyaszta-szárított termék megjelenése kevésbé jó, sőt akár szirupos is lehet, ha a fagyaszta-szárítást az eutektikus pontnál magasabb hőmérsékleten hajtják végre, ami viszont lényegesen rontja az adott termék értékesíthetőségét. Ilyen vonatkozásban utalunk Koju Ito és munkatársai által a Farumashia, 5, 99 (1969) szakirodalmi helyen közöltekre. A fagyaszta-szárítási sebesség növelése céljából azonban a gyakorlatban célszerű, hogy ha a szárítási hőmérsékletet (és ezáltal a termelési hőmérsékletet) a lehető legmagasabba válasszák meg. Ha azonban a megszárítandó oldat többféle oldott komponenst tartalmaz (és ez csökkenti az eutektikus pontot), nem könnyű a szárítási hőmérsékletet komolyabban meg-növelni. Így tehát egy alacsony eutektikus pontú hatóanyag fagyaszta-szárítását alacsony hőmérsékleten kell végezni, ami viszont azt jelenti, hogy az elsődleges szárítási folyamatot hosszú időn át kell végezni, ami viszont hátrányosan befolyásolja a fagyaszta-szárítási eljárás gazdaságosságát.

A fagyaszta-szárítás sebességének növelésére számos különböző megoldást javasoltak. Így például a szárítási sebesség jelentősen növelhető azáltal, hogy a fagyaszta-jégkristályok méretét növelik fagyaszta során bizonyos specifikus hőkezelést hajtanak végre (lásd például 68 412/1986 számú japán közrebocsátási irat és J. Parenteral Science and Technology, 42, 47-52 [1988]). A fagyaszta-szárítás sebességének megnövelésére egy másik út az, hogy a nedvesség elpárolgatására rendelkezésre álló fejlagos felületet növelik. Egy gyógyhatású anyag esetében, amelynek a fagyaszta-szárítást rendszerint abban a fiolában hajtják végre, amelyben a gyógyhatású anyagot el kívánják adni (megnövelt sterilitás céljából), ez azáltal érhető el, hogy a fagyaszta a fio-ola falának felületén végzik, éspedig úgy, hogy a fagyaszta-szárítandó folyadékot tartalmazó fiolát horizontálisan tartják a fejlagos felület növelése céljából, vagy pedig számos ismert módszer valamelyikét alkalmazzák, így például egy automatikus héjszárító modellit (Virtis) alkalmaznak; a fio-ola fal felületén hajtják végre a fagyaszta-típust, hogy a fiolát közben nagy sebességű forgásnak tessék ki, azaz például egy centrifugális fagyaszta-szárító berendezést alkalmaznak (például az Edwards cégtől gyártott EF6 berendezést); vagy pedig fagyaszta-típust és szárítást végeznek szemesek előállítása céljából úgy, hogy a fagyaszta-szárítandó vizes oldatorról cseppek-ként hozzáadják egy nagyon hideg fagyaszta folyadék-hoz (például egy fluor-szénhidrogénhez) vagy cseppfolyós nitrogénhez, miként ezt például a 29 513/1987 számú japán közrebocsátási iratban ismertetik.

Bár az ismertetett módszerekkel elérhető alacsony hőmérsékletű szárítás, a szárított termékek kifelé megjelenése gyakran egyáltalán nem jó vagy részben szirupszerű szárított terméket lehet előállítani. A „szirup-szerű” kifejezéssel illetett termék alatt olyan terméket értünk, amelyben kis mennyiségű víz marad vissza, így annak legalábbis egy része emlékezetet egy szirupra vagy egy gyantára.

A fagyaszta-szárítással gyakran együttjáró másik probléma az, hogy bizonyos hatóanyagok nem stabilak

abban a pH-tartományban, amelyben beadhatók az élő szervezette, ugyanakkor stabilak savas vagy lúgos oldatokban. Ezeket a hatóanyagokat savas vagy lúgos állapotban kell gyógyászati készítményekké alakítani, és azután semlegessé kell tenni a beadás pillanatában. E célból a végső felhasználónak olyan készítményeket bocsátanak rendelkezésre, amely az élő szervezette való beadás céljának megfelelő pH-értéket biztosító mennyiségben lúgot vagy bázist tartalmazó vizes oldattal együtt tartalmazza azt a fagyaszta-szárított készítményt, amely feloldva olyan pH-értéket biztosít, mely kívül van azon a tartományon, amelyben élő szervezetbe biztonságosan, illetve kellemetlen mellékhatástól mentesen be lehetne adagolni. Az ilyen kombinált készítményekre példaképpen megemlíthetjük a következőket: S-adenozi-L-metionin-szulfát-tozilátot tartalmazó készítménnyel kombinációban nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot is tartalmazó készítmény (lásd a későbbiekben a 2. példát) és fagyaszta-szárított terméként carboquone vegyülettel együtt nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot tartalmazó készítmény. Egy ilyen kiegészítő savat vagy lúgot tartalmazó oldat előállítása azonban hátrányos módon növeli a termelési költségeket, és a teljes készítmény térfogatának növelése megnöveli a szükséges tárolási teret, ami hátrányos minden gyógyszerforgalmazóknak, mind a gyógyszerek felhasználójának. A technika állásából e hátrány megoldására egyetlen ismert módszer abban állt, hogy a fagyaszta-szárítási módszert elhagyják, és a hatóanyagot, illetve a neutralizáló szert porok formájában kis adagokban külön-külön fiolákban vagy más tároló edényekben helyezték el. Az ilyen por alakú, osztott készítményeknek számos hátránya van a fagyaszta-szárított készítményekkel összehasonlítva. Így például (1) nehéz kis mennyiségeket pontosan és reprodukálható módon kímerni; (2) szennyeződés következhet be; (3) a stabilitás csökkenhet a különböző komponensek közötti érintkezési felület növekedésével, minthogy ezek por alakú állapotban kerülnek összekeverésre; és (4) rendkívül nehéz erősen higroszkópos porokat adagolni. A fentiekben elmondottakból látható, hogy a fagyaszta-szárított készítmények szárítási idejét célszerű csökkenteni a termelési költségek csökkentése, kiváló minőségű termékek előállítása és a fagyaszta-szárított termék megjelenésének megjavítása céljából.

Ugyanakkor azon hatóanyagok esetében, amelyek instabil válnak a készítmény egy vagy több más komponensével bekövetkező kölcsönhatás következtében, a jelenleg alkalmazható módszer megosztott készítmények előállítása, azonban a por alakú megosztott készítmények korábban taglalt problémáira tekintettel a fagyaszta-szárított készítmények előnyösebbek lennének. Különösen megoldandók a fentiekben felvetett problémák olyan gyógyászati készítmények tömeges termelése esetén, amelyeknél steril körülruhérekre van szükség.

Felismertük, hogy új és javított fagyaszta-szárítási eljáráshoz jutunk, ha a fagyaszta-szárítást a következőkben ismertetett módon hajtjuk végre, mert így a technika állása szerint ismer módszerek összes hátránya megszűnik.

A találmány értelmében tehát úgy járunk el, hogy először egy első folyadékot megfagyasztunk, ehhez a megfagyasztott első folyadékhoz egy második folyadékot adunk és azon megfagyasszuk, majd a megfagyasztott első és második folyadékot együtt verjük fagyaszta-szárításnak alá, melynek során az első és második folyadékok között legalább az egyik tartalmaz gyógyhatású anyagot vagy készítményt benns oldva vagy szuszpenzával.

10 A találmány szerinti eljárás megvalósítása során felhasználható gyógyhatású vegyület vagy készítmény jellegét illetően nincs semmiféle megkötés, így a találmány szerinti eljárás elvileg felhasználható bármely terápiás alkalmazható vagy más módon fiziológiaiag aktív vegyület esetében, beleértve a legkülönbözőbb gyógyászati hatóanyagokat (így például antibiotikumokat, fájdalomcsillapítókat, gyulladásgátlókat, rákellenes hatóanyagokat és sokféle egyéb hatóanyagot) vagy a vitaminokat. Ezeket csupán példaképpen említettük, és így a találmány szerinti eljárás megvalósítható bármely más gyógyhatású anyaggal és készítménnyel.

15 Felismertük tehát, hogy az egyes fagyaszta-szárítási oldat-rendszerek fagyaszta-szárítási sebessége lényegesen megnövelhető azáltal, hogy az oldott komponenseket több önálló oldat formájában fagyasszuk meg. Még közlebből felismertük tehát, hogy ha megfagyott oldatok vagy különböző rétegekben más folyadékok pluralitására verjük alá fagyaszta-szárításnak, akkor a fagyaszta-szárítási hőmérséklet magasabbra állítható be, mint amikor az összes komponens egyetlen oldatban van, miáltal természetesen a szárítási sebesség növelhető. Különböző komponensek keverékeinek alkalmazása esetén további előnyként jelenkezik, hogy ezek feldolgozhatók fagyaszta-szárított készítményekké úgy, hogy egy vagy több komponens külön-külön fagyaszott rétegebe juttatunk, miáltal nincs szükség olyan készítmények előállítására, amelyekben ezek a komponensek egymástól szeparálva vannak. Ráadásul a találmány szerinti eljárással lehetővé válik a hagyományos eljárásokkal előállítható gyógyászati készítményeknél stabilabb gyógyászati készítmények előállítása: ha ugyanis egy hatóanyag stabilitása 90%-os vagy kisebb 40 °C-on 6 hónapon át, akkor a legtöbb esetben egy ilyen vegyület a gyakorlati nem alkalmazható. A találmány szerinti eljárással azonban az általunk vizsgált esetekben lehetővé válik olyan hatóanyagok kombinációjának megnövelt stabilitást biztosítani, amelyek egyébként az említett stabilitási feltételek nem elégítik ki, vagyis az ilyen hatóanyagokkal is a gyakorlati felhasználás céljának megfelelő stabilitás érhető el.

20 A találmány szerinti eljárás gyakorlati végrehajtása során különböző folyadékokból legfeljebb három fagyaszott réteget alkalmazunk. Így például ha a termék két komponenset tartalmaz, akkor lehet két réteg (ebben az esetben mindenkoránként egy-egy komponenset tartalmaz) vagy három réteg (ebben az esetben mindenkoránként egy-egy különálló rétegen van és a harmadik réteg lehet például üszta víz a fagyaszta-szárítási eljárás sebességének növelése céljából). Ha a termék három komponenset tartalmaz, akkor lehet ketv

25

30

35

40

45

50

55

60

réteg (mind a három komponens az egyik rétegen és tiszta víz a másikban) vagy három réteg (mindegyik komponens egy-egy különálló rétegen vagy két komponens az egyik rétegen, a harmadik egy másikban és tiszta víz a harmadikban).

A találomány szerinti fagyaszta-szárítási eljárást rendszerint olyan tartályban hajtjuk végre, amely egyszerűség szempontjából rendszerint és előnyösen ugyanaz a tartály, melyben az anyagot forgalmazni kívánjuk, azaz például normál körülmenyek között egy fiola vagy hasonló gyógyászati tartály. Azonban a tartály jellegének a találomány szempontjából nincs jelentősége, és a tartályt megválasztjuk a hagyományos fagyaszta-szárítási eljárásonknál is figyelembe vett gyakorlati szempontok alapján.

A találomány szerinti eljárást egy előnyös megvalósítási módja értelmében a fagyasztafűtőt úgy hajtjuk végre, hogy a fagyaszta-szárításhoz felhasználni kívánt tartályba, így például fiolába megfelelő mennyiségen egy első folyadékot adagolunk és azt megfagyasztsuk bármely e célra alkalmas módszerrel, így például egy hűtőberendezésben vagy fagyaszta-szárító berendezésben vagy bernártva a tartályt egy hűtőközegbe, így például acetón és szírazjég keverékébe vagy folyékony nitrogénebe. Az első folyadék megfagyasztsásánál alkalmazott hőmérsékletet így választjuk meg, hogy az első réteget alkotó megfagyott folyadék ne olvadjon meg és ne keveredjen a második folyadékkel, amikor az utóbbit adagoljuk. Általában előnyösen -10 °C és -50 °C közötti hőmérsékletet alkalmazunk, azonban alacsonyabb hőmérsékleteken is dolgozhatunk, ha az nem káros a hatóanyagra. A hőmérséklet különösen előnyösen -30 °C és -50 °C közötti, a leginkább előnyösen -40 °C körül.

A második réteg adagolása után ezt is megfagyaszunk bármely ismert módszerrel, például az előzőekben az első réteg megfagyasztsára ismertetett módszerek bármelyikével vagy bármely más, szokásos fagyaszta-szárítási technológiáknál alkalmazott módszerrel.

Ha három fagyasztafűtőt kívánunk kialakítani, akkor az ezután sorra kerülő folyadékot az előzőekben ismertetett módszerekhez hasonló módon adagoljuk és fagyasztsuk meg, minden biztosítva azt, hogy az előzetesen megfagyaszott folyadék vagy folyadékok ne vagy nem jelentős mértékben olvadjanak meg.

Ha két rétegről van szó, akkor nincs szükség bármely fagyasztafűtő módszer vagy hőmérséklet alkalmazásra a második rétegnél, és egyszerűen lehetséges bármely olyan módszer és hőmérséklet alkalmazása, amelyeket hagyományosan hasznosítanak a fagyaszta-szárításmál. Ugyanez érvényes a rétegek közül az utolsóra, abban az esetben, ha három réteget alkalmazunk.

Ugyancsak nincs semmiféle megkötés mindegyik réteg esetében a felhasználási és megfagyastandó folyadék mennyiségrére, ez a mennyiség nyilvánvaló módon függeni fog a felhasználni kívánt gyógyhatású anyag vagy más komponens mennyiségrére, illetve ezek koncentrációjától a megfelelő oldatokban. A gyakorlatban azonban a szárításhoz szükséges időt (amely a felhasználási tartály, például fiola felének felületéről is függeni fog) tekintettel a fagyaszlandó rétegek összvastagsá-

ga előnyösen 40 mm vagy kisebb. Így tehát minden egyes réteg maximális vastagságát előnyösen úgy választjuk meg, hogy az összvastagság ne haladja meg a 40 mm-t. A minimális vastagság másrészről függeni fog a felhasználálandó anyag mennyiségtől, az utóbbi koncentrációjától az oldatban és azoktól a gyakorlati nehézségektől, amelyek kis folyadékmennyiségek pontos adagolásnál jelentkeznek. Általában előnyösnek tartjuk, ha minden réteg minimális vastagsága 1 mm és előnyösen nem több, mint 2 mm.

Ha több mint egyféllel folyadékot fagyaszunk meg laminált fagyaszott szerkezet kialakítása céljából, akkor nem lehet általános vezérlést megadni arra a legjobb sorrendre, amelyben a folyadékokat adagolni célszerű. Ha a gyakorlatban megfigyeljük, hogy az adagolási sorrend egy konkrét esetben olyan tényezőkre hat, mint például a termék minősége vagy a szárítási sebesség, akkor kívánatos az adagolási sorrendet megváltoztatni, ez azonban az átlagos tudású szakember rutinunkájának részét alkothatja.

Miután az összes szükséges folyadékot beadagoltuk, a megfagyaszott folyadékokat tartalmazó tartályt fagyaszta-szárító berendezésbe helyezzük. A fagyaszta-szárítás körülmenyei szonosak a hagyományos fagyaszta-szárítási eljárásonknál alkalmazott körülmenyekkel, és a találomány szerinti eljárást vonatkozásában nincs semmiféle konkret megkötés ezért.

Nincs arra szükség, hogy a találomány értelmében megfagyaszott összes folyadék oldat legyen, és egy vagy több (de nem az összes) tiszta oldószer (általában és előnyösen víz) lehet. Ha oldott komponenst egyáltalán nem tartalmazó tiszta vizet fagyaszunk meg rétegképzés céljából, és ezzután adagoljuk hozzá a kívánt komponenst tartalmazó oldatot, majd megfagyasztsuk és szárítsuk, akkor meglepő módon a szárítási sebesség ilyenkor növelhető meg leginkább.

Oldószerként használhatunk egy szerves oldószeret is. Egy szerves oldószer használata különösen célszerű, ha a fagyaszta-szárítás ideje alatt az alkalmazott hatóanyag kristályosítása kívánatos. Bármiely, a hatóanyagra káros hatást ki nem fejtő oldószeret használhatunk, ha a hatóanyag képes ebben az oldószerben a fagyaszta-szárítás során kristályosodni. Példaképpen megemlíthetjük az alkoholokat, ketonokat vagy a nitrileket. Az alkalmazott szerves oldószer koncentrációja nem lényeges, de kisebb kell legyen annál a koncentrációtól, amelyet akkor használnánk, ha az oldószeret csak vízzel kevernék és a keveréket fagyaszta-szárítanánk.

A primer és a szekunder szárítási lépéseket követően a fagyaszta-szárított termék egyérelemben mutatja kettő vagy több elkülönült réteg jelenlétét.

Általában elmondható, hogy a találomány szerinti eljárással előállított fagyaszta-szárított termékek megjelenése jó.

A találomány szerinti eljárást a következő példákkal kívánjuk közelebbről megvilágítani.

I. példa

Csak nehézen szárítható hatóanyagot tartalmazó fagyaszta-szárított gyógyszerekészítmény előállítása

I

HU 204 993 B

2

-36 °C nagyságú eutektikus ponttal bíró N-benzoil-béta-alanint (egy segédanyag) 10 vegyes%-os koncentrációban tartalmazó vizes oldatból 5 ml-t bemérünk 20 ml térfogatú fiolába, majd fagyasztkamrában -40 °C-on 60 percen át fagyasszíjuk alsó réteg kialakítása céljából. Ettől függetlenül (5R,6S,8R)-2-[*(3S)*-1-acetimidooil-pirrolidin-3-il-tio]-6-(1-hidroxi-etyl)-2-karbapenem-3-karbonsavai (antibiotikus hatású anyag) 10 vegyes%-os koncentrációban tartalmazó vizes oldatból 5 ml-t 5 °C-ra lehűtünk, majd az így lehűlt oldatot hozzáadjuk az N-benzoil-béta-alanin előzőekben ismertetett módon elkészített fagyaszott réteghez. Rögtön ezután a fiolát fagyaszta-szárító berendezésbe helyezzük el, majd újrafagyasszíjuk megfelelően -40 °C-on 60 percen át ahoz, hogy kettősrétegű fagyaszott terméket kapunk. A hőmérsékletet ezután 3 óra leforgása alatt 10 °C-ra emeljük, és a primer szárítást 10 °C-on 24 órán át végezzük. Ezt követően a hőmérsékletet 3 óra leforgása alatt 50 °C-ra emeljük, és a szekunder szárítást 50 °C-on 10 órán át végezzük. A kapott fagyaszta-szárított készítmény jó megjelenésű.

Ugyanakkor kontrollként N-benzoil-béta-alanin 10 vegyes%-os vizes oldatából 5 ml-t és (5R,6S,8R)-2/[*(3S)*-1-acetimidooil-pirrolidin-3-il-tio]-6-(1-hidroxi-etyl)-2-karbapenem-3-karbonsav 10 vegyes%-os vizes oldatából 5 ml-t összeöntünk, majd az így kapott 10 ml térfogatú elegyet 20 ml térfogatú fiolába töltjük. A keveréket ezután fagyaszta-szárító berendezésben -40 °C-on 60 percen át fagyasszíjuk, majd a hőmérsékletet 3 óra leforgása alatt 10 °C-ra emeljük, és a primer szárítást 10 °C-on végezzük. A szárítás teljessé tételéhez azonban 64 órára van szükség. Ez követően a hőmérsékleteit 3 óra leforgása alatt 50 °C-ra emeljük, majd 10 órán át ezen a hőmérsékleten szekunder szárítást végezzük. Így sem lehetséges azonban jó külsejű fagyaszta-szárított termék előállítása.

Ezeket a készítményeket és por alakú megosztott termékeket (amelyet a két komponens egyszerű keverése után készítünk el) összehasonlítható kiértékelésekkel vertük alá. A kapott eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

	Fagyaszta-szárítás		Stabilitás (hatóanyag maradéka %-ban -40 °C-on 6 hónapon a végzettségi hőkezelés után)
	Szűkséges idő	A szárlitott termék körülme	
kétrélegű fagyaszta-szárított termék	40 óra	jó	97%
Keverés utáni fagyaszta-szárított termék (kontroll)	80 óra	szíropszerű a fenteken	93%
Porszerű megosztott termék (kontroll)	•	-	88%

60

Mikém az 1. táblázatból látható, a találmany szerinti eljárással előállított, kétrélegű termék esetében a fagyaszta-szárításhoz szükséges idő, a megszárított termék külleme és az időbeli stabilitás (a hatóanyag visszamaradt százalékos mennyisége) lényegesen jobb, mint a keverési eljárással kapott termék (kontroll) megfelelő értékei. Ugyanakkor a találmany szerinti eljárással előállított termék időbeli stabilitása is lényegesen jobb, mint a porszerű megosztott terméké (kontroll).

2. példa

Keverékben gyenge stabilitási mutató hatóanyagot tartalmazó készítmény előállítása.

15 30 ml térfogatú fiolába betölünk S-adenozi-L-metionin-szulfát-tozilát (ez a hatóanyag, amelynek trivialis és a kövek közben használt neve „ademethionine”, és amelynek az eutektikus pontja -35 °C) 30 vegyes%-os vizes oldatából 10 ml-t, majd fagyasztkamrában 20 -40 °C-on 60 percen át fagyasszást végezzünk alsó réteg kialakítása céljából. Egyidejűleg külön 10 ml 0,18 mólos vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot 5 °C-ra lehűtünk, majd hozzáadjuk az ademethionine megfagyott réteghez, és ezután azonnal a fagyasztkamrában -40 °C-on 60 percen át fagyasszást végezzünk kétrélegű fagyaszott termék előállítása céljából. A fiolát ezután fagyaszta-szárító berendezésben helyezzük el, majd 10 °C-on 48 órán át primer szárítást és 40 °C-on 10 órán át szekunder szárítást végezzük. Az így kapott fagyaszta-szárított termék jó megjelenésű.

25 30 vegyes%-os vizes oldatából 10 ml-t és 10 ml 0,18 mólos vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot kombinálunk egymással, majd az így kapott 20 ml folyadékot 30 ml-es fiolába töltjük és -40 °C-on fagyaszta-szárító berendezésben fagyasszást végezzük, ezt követően pedig az előzőekben ismertetett körülírmények között száritást. A kapott eredményeket a 2. táblázatban adjuk meg.

2. táblázat

	Kétrélegű fagyaszta-szárított termék	Keverés után fagyaszta-szárított termék (kontroll)
45 A felhasznált folyadék pH-értéke	felső fázis 8,6 alsó fázis 0,7	4,0
50 Szárlitott termék-ből készült oldat pH-értéke	-	4,0
55 Fagyaszta-szárításhoz szükséges idő	60 óra	60 óra
55 Szárlitott termék körülme	jó	gyenge
60 Hatóanyag százalékos visszamaradt mennyisége	98%	5%

1

HU 204 993 B

2

Miként a 2. táblázatból látható, a találmany szerinti eljárással előállított, kétrétegű termék külleme és időbeli stabilitása (a hatóanyag visszamaradt százalékos mennyisége) lényegesen jobb, mint a keverés utáni fagyaszta-szárítással előállított kontrolltermék megfelelő értékei.

3. példa

Nátriumsó formájában gyenge stabilitású hatóanyagot tartalmazó termék előállítása

10 ml térfogatú folyába betölünk L-aszkorbinsav 10 vegyes%-os vizes oldatából 2 ml-t, majd -40 °C-on 60 percen át fagyasztiókatrónban fagyaszta végzünk alsó réteg kialakítása céljából. Egyidejűleg külön 2 ml 4,8 vegyes%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot 5 °C-ra lehűtünk, majd a hideg oldatot hozzáadjuk az aszkorbinsav-oldat megfagyott rétegelz és -40 °C-on fagyaszta végzünk fagyaszta-szárítás berendezésben kettős rétegű fagyaszott terméket kapva. A folyát ezután 10 °C-on 24 órán át pumér szárításnak, majd 40 °C-on 5 órán át szekunder szárításnak vetjük alá. Eznek eredményeképpen jó küllemű fagyaszta-szárított terméket kapunk.

Ugyanakkor kontrollként 2 ml 10 vegyes%-os vizes L-aszkorbinsav-oldatot és 2 ml 4,8 vegyes%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot kombinálunk, majd a kapott 4 ml folyadékot 10 ml térfogatú folyába töltjük, fagyaszta-szárítás berendezésben -40 °C-on fagyaszta végzünk, és ezt követően az előző bekezdésben ismertetett módon szárítást hajtunk végre.

Az így kapott készítményeket és egyazonról nátrium-aszkorbátot tartalmazó porszerű megosztott terméket összehasonlíto kiértekelésnek vetjük alá. Az egyes termékeket a következőképpen azonosítjuk:

az 1. termék a találmany szerinti eljárással előállított, kétrétegű fagyaszta-szárított termék;

az 2. termék a keveréssel kapott oldat fagyaszta-szárítása útján kapott termék (kontroll); és

az 3. termék nátrium-aszkorbátot tartalmazó porszerű megosztott termék (kontroll).

3. táblázat

Termék	1	2	3
A felhasználási folyadék pH-értéke	felső fázis 9,8 alsó fázis 3,6	7,5	-
Szárított termékből készült oldat pH-értéke	7,5	7,5	7,5
Fagyaszta-szárításhoz szükséges idő	30 óra	30 óra	-
Szárított termék külleme	jó	enyhéen elszíneződött, sárga	jó

Termék	1	2	3
Hatóanyag százalékos visszamaradt mennyisége	98%	90%	88%
40 °C-on 6 hónapon át való hőkezelés utáni küllem	jó	elszíneződött, sárga	elszíneződött, sárga

Miként a 3. táblázatból látható, a találmany szerinti eljárással előállított, kétrétegű fagyaszta-szárított terméknek mind a külleme, mind az időbeli stabilitása (a hatóanyag külleme és visszamaradt %-os mennyisége) lényegesen jobb, mint a megfelelő keverékből fagyaszta-szárítással kapott termék (kontroll) megfelelő értékei. Ugyanakkor a találmany szerinti termék ugyanezen paramétereit lényegesen jobbak, mint a kontrollként vizsgált porszerű megosztott termék megfelelő értékei. A nátrium-aszkorbátnak önmagában ismert módon gyenge a stabilitása.

4. példa

Háromrétegű termékek előállítása

Ebben a példában úgynevezett multivitamin-készítményt állítunk elő, amely olyan vitaminokat tartalmaz, melyeket normál körülmenyek között egymással összeférhetetlennek tartanak, amelyek azonban a találmany szerinti eljárással előállított, többrétegű terméken egyaránt összeférhetők.

Ezek közül a rétegek közül az első a 4. táblázatban látható 1. oldalból képezzük. Közelebbről retinol-palmitát, kolekalciferol, tokopherol-acetát és menatetronon előre meghatározott mennyiségeihez a Nikko Chemicals Co. Ltd. japán cég által „HCO-60” márkanév alatt forgalmazott nemionos felületaktivitív anyagot (60 mg etilén-oxidot egy mg hidrogénezett törökvörös olajra vonatkoztatva tartalmazó, 14,1 HLB-értékű polietoxilált hidrogénezett törökvörös olaj) adunk, hogy a desztillált víz hordozóanyagban szolubilizálódása következzék be, majd ezután az így kapott elegyhez mannitot adunk és az utóbbit oldjuk, végül az össztérfogatot desztillált vizszel 50 ml-re beállítjuk.

A rétegek közül a következő az 5. táblázatban megadott összetételű 2. oldat. Közelebbről tiamin-hidroklorid, nátrium-riboflavin-foszfát, piridakin-hidroklorid, cianokobalamin, nikotinamid, pantenol és biotin előre meghatározott mennyiségeit desztillált vizben feloldjuk, majd a kapott oldat pH-értékét 5,5 és 6,5 közé beállítjuk nátrium-hidrogén-karbonáttal, végül 50 ml-re beállítjuk az össztérfogatot desztillált víz segítségével.

A rétegek közül a harmadik a 6. táblázatban megadott összetételű 3. oldat. Közelebbről aszkorbinsav előre meghatározott mennyiségét desztillált vizben feloldjuk, majd a végtérfogatot 20 ml-re beállítjuk.

I

HU 204 993 B

2

4. táblázat

retinol-palmitát	50 000 nemzetközi egység
kolekalciferol	4 000 nemzetközi egység
tokiferol-acettát	50 mg
menatetrenon	40 mg
HCO-60 felületaktiv anyag	2 000 mg
mannit	2 000 mg
desztillált víz	50 ml-hez szükséges mennyiség

A fenti táblázatban felsorolt komponensek közül az első négy lipofil, így a felületaktiv anyagot ezeknek vizben való szolubilizálásához használjuk.

5. táblázat

tiamin-hidroklorid	50 mg
nátrium-níboflavin-foszfát	50 mg
piridoxin-hidroklorid	75 mg
folsav	4 mg
nikotinamid	600 mg
pantenol	50 mg
biotin	2 mg
desztillált víz	50 ml-hez szükséges mennyiség

A fenti táblázatban felsorolt komponensek valamennyien vízoldhatók.

6. táblázat

aszkorbinsav	2000 mg
desztillált víz	20 ml

Az aszkorbinsav-oldat optimális pH-értéke eltérő az 5. táblázatban felsorolt komponensek oldatának optimális pH-értékétől.

25 ml térfogatú fiolába bemérünk az 1. oldatból 5 ml-t, majd -40 °C-on 60 percen át fagyasztkamrában fagyastást végzünk. Ezután az 1. oldat megfagyott rétegére a 2. oldatból 5 ml-t töltünk, majd a fagyasztkamrában -40 °C-on ismét fagyastást végzünk. Végül a 3. oldatból 2 ml-t töltünk a 2. oldat megfagyott rétegére és ezután -40 °C-on a fagyasztkamrában fagyastást végzünk, háromrétegű terméket kapva.

A fiolát ezután fagyaszta-szárító berendezésben helyezzük el, majd a primer szárítást 0 °C-on 30 órán át, és a szekunder szárítást 30 °C-on 10 órán át végezzük. Az így kapott fagyaszta-szárított termék megjelenése jó.

Egyidejűleg kontrollként a fiolába bemérünk összesen 12 ml oldatot (az 1. oldatból 5 ml, a 2. oldatból 5 ml és a 3. oldatból 2 ml elegendései úján állítjuk elő), majd keverés után -40 °C-on fagyasztkamrában fagyastást végzünk. Ezután a primer szárítást -30 °C-on

(-30 °C-nál magasabb hőmérsékleten lehetetlen volt szárítást végezni, minthogy a termék állapota szírupszerűvé vált) 60 órán át, majd a szekunder szárítást 30 °C-on 10 órán át végezzük. A kapott eredményeket a 7. táblázatban adjuk meg.

7. táblázat

	Háromrétegű fagyaszta-szárított termék	Keverés utáni fagyaszta-szárított termék (kontroll)
10 A felhasználó folyadék pH-értéke	felső réteg 3,4 középső réteg 6,0 alsó réteg 6,0	5,8
15 Száritott termékből készült oldai pH-értéke		5,8
20 Fagyaszta-száritáshoz szükséges idő	45 óra	75 óra
25 Száritott termék külleme	jó	gyenge
30 Hatóanyag százalékos visszamaradt mennyisége	menatetrenon .85% biotin 99% aszkorbinsav 98%	82% 79% 80%
35 40 °C-on 6 óron át való hőkezelés utáni küllem		igen gyenge

Miként a 7. táblázatból látható, a találmány szerinti eljárással előállított, háromrétegű fagyaszta-szárított termék esetében a fagyaszta-száritáshoz szükséges idő, a száritott termék külleme és az időbeli stabilitás (küllön és a hatóanyag stabilitása) egyaránt lényegesen jobb, mint a keverés után fagyaszta-szárított termék (kontroll) megfelelő értékei.

5. példa

Tiszta vízszármazó rétegű termék előállítása

Az 1. oldat egyszerűen desztillált víz. A 2. oldat összetételeit a 8. táblázatban adjuk meg:

8. táblázat

retinol-palmitát	50 000 nemzetközi egység
kolekalciferol	4 000 nemzetközi egység
menatetrenon	40 mg
HCO-60 felületaktiv anyag	2 000 mg
dextrán 40	500 mg
desztillált víz	50 ml-hez szükséges mennyiség

A 2. oldatot úgy állítjuk elő, hogy a retinol-palmitát, kolekalciferol és menatetrenon említett mennyiségei-

1

HU 204 993 B

2

hez hozzáadjuk az említett nemionos felületaktív anyagot a desztillált vizben való szolubilizálódás biztosítása céljából, majd a kapott oldatban feloldjuk a dextránt és vágjuk az összefogatot 50 ml-re beállítjuk desztillált víz adagolása útján.

20 ml térfogatú fiolába bemérünk 1. oldatként 2 ml desztillált vizet, majd fagyasztkamrában -40 °C-on megfagyasztjuk az alsó réteg kialakítása céljából. Az 1. oldat megfagyott rétegére ezután a 2. oldatból 5 ml-t töltünk, majd fagyasztkamrában -40 °C-on fagyastást végezzük. A fiolát ezután fagyaszta-szárító berendezésben helyezzük el, majd a primer száritást 0 °C-on és a szekunder száritást 30 °C-on végezzük.

Egyidejűleg kontrollként a 8. táblázathoz megadott összetételű oldatból 5 ml-t bemérünk egy 20 ml térfogatú fiolába, majd az utóbbit fagyaszta-szárító berendezésben helyezzük el és -40 °C-on megfagyasztjuk, ezt követően pedig az előző bekerdezésben ismertetett módon fagyaszta-száritást végezzük. A megfelelő lépések mindegyikéhez szükséges időket mérjük.

A kapott eredményeket a 9. táblázatban adjuk meg.

9. táblázat

	Fagyaszta szárlási idő	
	Primer fagyaszta-szárítási idő (0 °C)	Szekunder fagyaszta-szárítási idő (30 °C)
kémregű fagyaszta-szárított termék	24 óra	10 óra
keverés utáni fagyaszta-szárított termék (kontroll)	48 óra	10 óra

6. példa

Egyetlen tárolásban készítmény előállítása két tárolásban készítmény helyett

10 ml térfogatú fiolába bemérünk carboquone-t (rák elleni hatású hatóanyag) 400 µg/ml koncentrációban tartalmazó vizes oldatból 2,5 ml-t, majd -40 °C-on fagyasztkamrában 60 percen át fagyastást végezzük alsó réteg kialakítása céljából. Külön 1 ml 0,1 molaros vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot (pH-értéke 2,7) lehűtünk, majd ráöntjük az említett megfagyott rétegre, és ezután -40 °C-on fagyaszta-szárító berendezésben 60 percen át fagyastást végezzük. Ezt követően a kémregű terméket 0 °C-on 24 órán át primer szárlásnak, majd 30 °C-on 10 órán át szekunder szárlásnak vetjük alá. Az így kapott fagyaszta-szárított termék különleges.

Egyidejűleg kontrollként 10 ml térfogatú fiolába bemérünk összesen 3,5 ml elegyet (az elegyet az előbb említett hatóanyagtartalmú oldatból 2,5 ml és 1 ml nátrium-monohidrogén-foszfát-oldat elegyítése útján kapjuk), majd az előzőekben ismertetett körülmenyek között fagyaszta-szárlást végezzük.

Mindkét kapott készítmény esetén mérjük a carboquone mennyiségét. A kapott eredményeket a 10. táblázatban adjuk meg.

10. táblázat

	Carboquone-tartalom* (%)	Oldódás utáni pH
Kémregű fagyaszta-szárított termék	100	7,2
Keverés utáni fagyaszta-szárított termék (kontroll)	85	7,2

15 * sziszálkos visszamaradt énekk. oldánkban 2 mg mennyiségre vonatkoztatva

7. példa

10 ml-es kémcsőbe bemérünk 2 ml olyan vizes oldatot, amely 5 t% etanol és 1 t% adenin-hidrokloridot tartalmaz, majd -40 °C-on fagyasztkamrában 1 órán át fagyastást végezzük, egy alsó réteget kapva. Külön műveletként 5 ml 0,18 molaros vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot (pH 7,2) lehűtünk 5 °C-ra, majd az említett megfagyott rétegre ráöntjük és azonnal -40 °C-on fagyaszta-szárító berendezésben 60 percen át fagyastásnak vetjük alá. A két réteg cgyüttesét ezután elsőleges szárlásnak vetjük alá 10 °C-on 24 órán át, majd másodlagos szárlásnak 30 °C-on 10 órán át. A kapott fagyaszta-szárított készítmény adenin-tartalmú kristályos réteget tartalmaz.

Egyidejűleg kontrollkísérletként 10 ml-es kémcsőbe bemérünk 2 ml 1 t%-os vizes adenin-hidroklorid-oldatot, majd fagyasztkamrában -40 °C-on azonnal megfagyasztjuk, egy alsó réteget kapva. Külön műveletként 5 ml 0,18 molaros vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot 5 °C-ra lehűtünk, majd ráöntjük az említett fagyaszott rétegre és -40 °C-on fagyaszta-szárlásnak vetjük alá fagyaszta-szárító berendezésben 1 órán át, két rétegből álló készítményt kapva. Ezután elsőleges szárlásnak vetjük alá 24 órán át 10 °C-on, majd másodlagos szárlásnak 10 órán át 30 °C-on. Az így kapott készítmény nem kristályos réteg formájában tartalmaz adenint.

45 A kapott eredményeket a 11. táblázatban adjuk meg.

II. táblázat

	Adeninkészítmény	Szárlási idő	Stabilitás az idő múlásával*)
5% etanol felhasználással kapott kettős rétegű készítmény	kristályos	24 óra	99%
csak tisztta vizes felhasználással kapott kettős rétegű készítmény	amorf	27 óra	97%

*) 40 °C-on 12 héapon át való tárolás után a hatóanyag %-os mennyisége

1

HU 204 993 B

2

A fentiekből nyilvánvaló, hogy a kristályosítás megkövetítheti a fagyaszta-szárítás időtartamát és növelheti a stabilitást.

Miként a 10. táblázatból látható, a találmany szerinti eljárással előállított, kétrétegű fagyaszta-szárított termék jóval előnyösebb, mint a keverés utáni fagyaszta-szárított termék, azaz a kontrolltermék.

A szakirodalomból ismert, hogy a carboquone vizes oldatai leginkább 7,0 és 7,4 közötti pH-értékeken stabilak. Ha azonban a carboquone-t fagyaszta-szárítjuk 7,2 pH-értékű foszfát-pufferben, akkor a carboquone lebomlik a pH-értéken változása (7,2-ről 4,2-re) következtében, amely a fagyaszta során jelentkezik (Williams, D. L.: Biochem. J., 167, 563–600 [1977]). Megállapítható tehát, hogy ugyanazon tartályban a fagyaszta lehehetetlen. Így tehát a szakirodalom szerint a carboquone-t önmagában forgalmazzák mint fagyaszta-szárított terméket, és ehhez külön adagolnak 7,2 pH-értékű foszfát-puffert.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a találmany szerinti eljárást a következő előnyökkel rendelkezik:

1. Nehezen fagyaszta-szárítható hatóanyagokból viszonylag rövid idő alatt fagyaszta-szárított termékek állíthatók elő.
2. Nehezen fagyaszta-szárítható hatóanyagokból jó különböző megjelenésű fagyaszta-szárított termékek állíthatók elő.
3. Az időbeli stabilitás megnő, összehasonlítva kettes vagy több fagyaszta-szárítható hatóanyag összekerése után fagyaszta-szárított készítményekhez képest.
4. Két vagy több komponensek között jelenkező kölcsönhatás következtében instabilis hatóanyagok is stabil kombinált készítményekké alakíthatók.
5. Az olyan ismert készítmények, amelyeknél a fagyaszta-szárított hatóanyagon kívül külön tartályban elhelyezve az oldásukra szolgáló oldat, a találmany szerinti eljárással egyetlen tartályban forgalmazhatók.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárást legfeljebb három részlegből álló fagyaszta-szárított készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az első folyadékot megfagyasztkuk, a megfagyott első folyadékhoz egy második folyadékot adunk és azon megfagyasztkuk, a megfagyaszott első és a második folyadékhoz adott esetben egy harmadik folyadékot adunk, végül a megfagyott első és második és adott esetben harmadik folyadékokat együttesen fagyaszta-szárításnak vetjük alá, mivellett az első és a második és adott esetben harmadik folyadékok közül legalább az egyik gyógyhatású anyagot vagy anyagkombinációt tartalmaz oldva vagy szuszpendálva.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy az említett folyadékok mindegyikeként vizes közeget használunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy az említett első és második folyadékok közül az egyikként vizet és másikként a gyógyhatású anyag vagy készítmény vizes oldatát használjuk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy minden előző, minden második folyadékként fiziológiailag hatásos anyag vizes oldatát használjuk.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy a megfagyott első és második folyadékokhoz adunk egy harmadik folyadékot, ezt a harmadik folyadékot is megfagyasztkuk, végül a megfagyott első, második és harmadik folyadékot együttesen fagyaszta-szárításnak vetjük alá,
6. Az 5. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy az említett folyadékok mindegyikeként vizes közeget használunk.
7. A 6. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy az első, második és harmadik folyadékok közül egyikként vizet, mik a másik kettőként gyógyhatású anyag vagy készítmény vizes oldatait használjuk.
8. A 6. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy minden előző, második és harmadik folyadékként fiziológiailag aktív anyag vizes oldatát használjuk.
9. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy az első folyadékot -10 °C és -50 °C közötti hőmérsékleten fagyasztkuk meg.
10. A 9. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy az első folyadékot -30 °C és -50 °C közötti hőmérsékleten fagyasztkuk meg.
11. A 10. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy az első folyadékot -40 °C-on fagyasztkuk meg.
12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy az összes megfagyaszott réteg összvastagságát legfeljebb 40 mm-re állítjuk be.
13. A 12. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy az összes réteg vastagságát legalább 1 mm-re állítjuk be.
14. A 13. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy az összes réteg vastagságát legalább 2 mm-re állítjuk be.
15. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy gyógyhatású anyagként egy gyógyszerhatóanyagot használunk.
16. Az 1–14. igénypontok bármelyike szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy gyógyhatású anyagként egy vitamint használunk.
17. Az 1. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy egy előző vizes folyadékot -10 °C és -50 °C közötti hőmérsékleten megfagyaszunk, a megfagyott előző folyadékhoz annak megolvasztása nélkül egy második vizes folyadékot adunk, és az utóbbit megfagyasztkuk, majd a megfagyott első és második folyadékokat fagyaszta-szárításnak vetjük alá, mivellett az első és a második folyadékok közül legalább az egyik gyógyhatású anyagot vagy készítményt tartalmaz oldva vagy szuszpendálva.
18. Az 1. igénypont szerinti eljárást, *azzal jellemezve*, hogy egy előző vizes folyadékot -10 °C és -50 °C közötti hőmérsékleten megfagyaszunk, a megfagyott előző folyadékhoz annak megolvasztása nélkül egy második vizes folyadékot adunk és az utóbbit -10 °C és -50 °C között megfagyasztkuk, a megfagyott első és második folyadékhoz azok megolvasztása nélkül egy harmadik vizes folyadékot adunk és az utóbbit is

I

HU 204 993 B

2

megfagyasztjuk, majd a megfagyott első, második és harmadik folyadékokat együtt fagyasztva-szárításnak vetjük alá, míg mellett az első, második és harmadik

folyadékok közül legalább az egyik gyógyhatású anyagot vagy készítményt tartalmaz oldva vagy szuszpendálva.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.